

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N^o

173

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LEBRANCHU

Né le 12 septembre 1910, à Jugon (Côtes-du-Nord)
Ancien interne de l'Hôpital de Saint-Brieuc

FORMES PROLONGÉES
OU FORMES CURABLES
DE LA
MALADIE D'ADDISON

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean LEBRANCHU

Né le 12 septembre 1910, à Jugon (Côtes-du-Nord)
Ancien interne de l'Hôpital de Saint-Brieuc

FORMES PROLONGÉES
OU FORMES CURABLES
DE LA
MALADIE D'ADDISON

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE ET C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	FANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	N.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
BERNARD (E.). Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOCQUOT.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUÉNU.	
HARVIER.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
	Clinique obstétricale.	MM.	
ÉCALLE			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

Faible témoignage de ma tendre affection et de ma vive reconnaissance pour tous leurs sacrifices.

A MA SOEUR

A MA GRAND'MÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse ;
qu'il daigne agréer ici l'hommage de notre
respectueuse reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR LEMAIRE

Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,
nous en a fourni les principaux matériaux
et nous a si aimablement aidé de ses con-
seils ; nous lui adressons nos sincères
remerciements.*

A M. LE DOCTEUR HAMBURGER

Médecin des Hôpitaux

Hommage respectueux et reconnaissant.

A M. LE PROFESSEUR LE MONIET

Professeur de clinique chirurgicale à l'Hôtel-Dieu de Rennes

Dont nous fûmes l'externe.

A M. LE PROFESSEUR CHEVREL

Professeur de clinique de Médecine infantile
à l'Hôtel-Dieu de Rennes

Dont nous fûmes l'externe.

A TOUS MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DE L'HOTEL-DIEU DE RENNES

A MM. LES DOCTEURS HESRY, PRIGENT,
GRENIÉ, TESSIER, OUDOT

Médecins et chirurgiens de l'Hôpital de Saint-Brieuc

Où nous avons été deux ans interne.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

FORMES PROLONGÉES OU FORMES CURABLES DE LA MALADIE D'ADDISON

CHAPITRE I

Introduction.

En 1855, Addison, médecin du Guy's Hospital de Londres décrivit pour la première fois le syndrome anatomo-clinique auquel son nom reste attaché. Dans ce mémoire fondamental, le médecin anglais dressait un tableau magistral des lésions anatomiques des capsules surrénales, et énumérait les symptômes principaux de la « Bronzed disease » : l'asthénie, les troubles digestifs, les douleurs abdominales et lombaires, la faiblesse du pouls et surtout la mélanodermie. En 1858, dans un second mémoire, le médecin du Guy's Hospital fit remarquer la fréquence de la coexistence des lésions tuberculeuses des glandes surrénales et des lésions des ganglions nerveux, semi lunaire et grand sympathique. Entre temps, Trousseau dans ses magnifiques cliniques de l'Hôtel-Dieu de Paris, introduisit en France, la découverte d'Addison. On s'occupa alors de la pathogénie de cette affection ; deux théories s'affrontèrent : la première en date, la théorie d'insuffisance glandulaire

s'appuyait sur les travaux de Brown-Sequard, qui dès 1856 avait provoqué expérimentalement les grands symptômes de la maladie en enlevant les capsules surrénales à des animaux. Quelques années plus tard, Abelons et Langlois complétèrent ses travaux par des expériences analogues (1891). Cette théorie s'opposait à la théorie dite nerveuse, soutenue surtout par Jaccoud, qui s'appuyant sur le second mémoire d'Addison, voyait dans le sympathique l'auteur de tous les troubles.

Dès lors, la maladie d'Addison entra dans le domaine de l'enseignement classique, et de nombreux cliniciens consacrèrent leurs travaux à son étude. Il importe de mentionner la célèbre clinique de Dieulafoy, à l'Hôtel-Dieu en 1878, qui décrivit certaines formes frustes. En 1899, Emile Sergent et Léon Bernard isolèrent ce qu'on peut considérer comme une forme clinique : l'insuffisance aiguë des capsules surrénales, sans mélanodermie. Sergent précisait en effet que le symptôme pigmentaire est un signe essentiel de la maladie bronzée : « sans mélanodermie, point de maladie d'Addison ». A l'heure actuelle, la maladie d'Addison est donc une entité morbide bien individualisée ; c'est une insuffisance surrénale subaiguë, avec pigmentation des téguments. Et c'est seulement ce dernier symptôme qui persiste à être un sujet de discussion pour sa pathogénie.

Mais tous les cliniciens ont toujours été unanimes à proclamer la gravité habituelle de la maladie d'Addison. Et même, à l'heure actuelle, il est pénible à un

médecin de porter ce diagnostic, car il comporte dans son esprit un pronostic extrêmement sévère. L'évolution fatale est en effet de règle ; et cela dans un délai assez bref. Comme l'a écrit Jaccoud, dans son *Traité de Pathologie* « la durée dépasse rarement deux ans ; le plus grand nombre des cas de mort appartient à la première année. » Même les formes frustes rapportées par Dieulafoy, se terminent par la mort et le plus souvent par mort subite. A l'heure actuelle ce pronostic si sombre s'est peut-être éclairci, grâce à l'opothérapie surrénalienne qu'ont renoué les auteurs américains en employant l'extrait cortical. Malgré tout cependant, quand le processus tuberculeux de la maladie continue à évoluer, le traitement reste illusoire et la mort continue à être la terminaison trop fréquente.

Or, nous avons eu l'occasion de rencontrer dans le service de M. Lemaire, à Lariboisière, une malade atteinte de maladie bronzée d'Addison, qui évolue depuis 7 ans et ne paraît pas près d'une létalité prochaine. Cette observation inédite nous a incité à rechercher, dans la littérature médicale de ces dernières années, d'autres observations analogues, remarquables par la longueur de l'évolution : nous en rapportons les quelques cas assez rares, que nous avons retrouvés. De plus, nous reproduirons les publications d'auteurs américains (Hartmann, Clayton, Green, Thompson, Harrop) relatant les résultats qu'ils ont obtenus avec la « cortine » ; il est remarquable que ces résultats favorables sont parmi les cas,

où le début fut le plus insidieux et l'évolution la plus lente, avant que la médication ne fut employée : tandis qu'au contraire, certains cas à évolution rapide, ne sont nullement influencés par le traitement, malgré quelques remissions du début : tel le cas français que présenta M. le Professeur Carnot dans une leçon à la clinique de l'Hôtel Dieu en 1933.

Il nous a donc semblé que le pronostic classiquement fatal de la maladie d'Addison, peut dans certains cas devenir moins sévère. Et ce sont ces formes à évolution lente, et sur lesquelles le traitement opothérapique a le plus de prise, qui font le sujet de l'étude que nous avons faite.

CHAPITRE II

Observations déjà publiées.

Nous tenons à placer en tête de ce chapitre trois observations déjà anciennes puisqu'elles ont été publiées dès la fin du siècle dernier : elles sont très intéressantes au point de vue clinique, mais, malheureusement à cause de leur âge, les recherches de laboratoires que l'on fait actuellement manquent. La première fut présentée par M. Darier en 1896 à la Société de Dermatologie. En voici le résumé :

OBSERVATION I

Jeune homme, âgé de 17 ans, sans profession. La pigmentation des téguments commença à l'âge de 10 ans, sans autres troubles.

7 ans plus tard, le diagnostic de maladie d'Addison fut posé grâce à de nouveaux symptômes : douleurs à type de courbature puis troubles digestifs (vomissement, diarrhée alternant avec constipation). En même temps se manifestait une asthénie très marquée, qui fut vérifiée au dynamomètre et à l'ergographe.

Un traitement opothérapique fut institué : on lui fit cha-

que fois une injection d'extrait glycérimé de surrénale. Il y eut au début une amélioration, mais le malade mourut à la suite d'un phlegmon de la fesse, dû vraisemblablement à une piqûre septique, malgré les soins qu'on avait pris à faire ces injections.

La seconde observation est particulièrement intéressante, car elle est devenue classique. M. Bécclère la publia en effet en 1898 : ce fut le premier succès de la thérapeutique endocrinienne en matière de maladie bronzée.

OBSERVATION II (de M. Bécclère).

(résumée).

Il s'agit d'un garçon boucher, âgé de 23 ans, dont le début de la maladie remontait à 15 mois. On trouvait chez lui un passé entaché de tuberculose (pleurésie et hémoptisies antérieures). Il présentait d'ailleurs encore des signes de tuberculose pulmonaire, d'ailleurs peu accentués. Par ailleurs on retrouvait chez lui tous les signes d'une maladie bronzée d'Addison, qui fut reconnue en 1894 à Saint-Louis. Là on commença un traitement par ingestion de capsule contenant des glandes fraîches, qui fut continué à l'hôpital du Bastion 29, proche de la Villette, où M. Bécclère se procurait ses glandes. Puis on lui fit une série d'injections d'extrait hydro-glycérimé de capsules surrénales de jeunes veaux. Après une aggravation momentanée, tous les symptômes s'amendèrent, et, en mars 1895, on pouvait noter une grosse amélioration.

La force musculaire passa de 15 kgr. à 100 kgr. au dynamomètre.

Il n'y eut plus ni vomissements ni douleurs lombaires. La pigmentation s'atténua également. Le malade entra alors au service de l'Assistance publique. Trois ans plus tard le malade était toujours bien, conservant cependant une fatigabilité plus grande que normalement.

Cette observation vieille de 30 ans est redevenue d'actualité, car en juillet 1934, à la Société médicale des hôpitaux, à l'occasion d'une nouvelle publication de guérison de maladie bronzée, M. Bécclère vint déclarer que la guérison de son malade était toujours effective 17 ans plus tard !

Il existe également un autre cas ancien de guérison de maladie d'Addison, dont l'observation fut publiée en 1902 par M. Hirtz. Bien que dans celle-ci, l'étiologie tuberculeuse de l'insuffisance surrénale ait été mise en doute, cette observation est importante, car, comme celle de M. Bécclère, elle eut un épilogue : en effet le malade fut retrouvé en 1913 soit 11 ans après sa guérison et mourut alors d'un cancer gastrique. L'autopsie montra la guérison anatomique des capsules surrénales. Voici d'ailleurs l'observation que publièrent alors MM. Hirtz et Robert Debré :

OBSERVATION III (résumée).

Duf... (Alfred), né à Paris en 1862, serrurier. Interné neuf fois pour alcoolisme chronique ; autres antécédents :

coxalgie droite à l'âge de 15 ans (mise en doute par les auteurs), mordu en 1879 par un chien enragé et traité à l'Institut Pasteur. Hospitalisé à Laënnec en 1901, dans un service de chirurgie pour se faire opérer d'une hernie, le chef de service et les internes constatèrent qu'il présentait tous les symptômes d'une maladie bronzée :

Pigmentation très accentuée du visage, des mains et des avant-bras ; taches brunes sur le corps. Hyperpigmentation des cicatrices.

Asthénie très marquée : le malade reste immobile dans son lit, toute la journée et refuse de faire tout effort. La pression du dynamomètre donne des chiffres rapidement décroissant 50-40-10-0.

Diarrhée et douleurs abdominales.

Pouls très faible (il n'est pas pris de tension artérielle).

Poids : 50 kg.

Passé dans le service de M. Hirtz, on lui fait un traitement opothérapique par une injection quotidienne de 1 cg. d'extrait de capsules surrénales. On obtient une amélioration progressive et relativement rapide.

Le 22 avril, il pèse 62 kg. Sa pigmentation s'atténue ; l'appétit revient, et un travail léger devient possible. Il sortit de Laënnec au milieu de l'été de 1902.

A part une hospitalisation en 1904 à l'asile de la Ville-Evrard, pour troubles démentiels, il fut perdu de vue jusqu'en 1913.

Le 1^{er} février 1913, il entre à nouveau à Ville-Evrard, pour troubles psychiques d'origine alcoolique (délire de persécution).

M. Debré vit alors un malade fatigué, très maigre : le visage était décoloré, avec des placards bistres sur le front, sur le corps et sur les muqueuses. L'hypocondre droit est envahi par une tumeur énorme.

Le 20 février, il présenta des vomissements graves, accompagnés d'une douleur sciatique. Vu son passé d'Addisonien, on lui donna par la bouche 0 gr. 20 de poudre de surrénale pendant 10 jours.

Mort le 13 mars 1902.

L'autopsie pratiquée par M. Debré et M. Hirtz révéla un cancer pylorique avec métastase au foie.

L'examen des surrénales donna les résultats suivants :

A la surrénale droite, petite lésion, bien limitée, située à la fois dans la zone corticale et le tissu périglandulaire formée de tissu conjonctif adulte à type cicatriciel parsemé de quelques cellules parenchymateuses et entouré d'un mélange d'hypo-épinéphrie et de spongiocytes. La surrénale gauche était normale.

Nous n'avons pas retrouvé d'autres publications d'évolution favorable de la maladie bronzée jusqu'en 1923, où M. Delagouanère et Masson, donnèrent dans le *Paris Médical* l'observation suivante.

OBSERVATION IV

Femme, âgée de 30 ans, entrée le 20 avril 1923 à la clinique médicale A. de Strasbourg.

Antécédent héréditaire : néant.

Antécédents familiaux : mari mort tuberculeux.

J. Lebranchu

Antécédent personnel : typhoïde à 18 ans.

Mariée en 1909, elle remarqua une pigmentation légère qui augmenta et devint vraiment apparente en 1911. Ce fut là le seul symptôme et son état resta ainsi stationnaire pendant 11 ans. Quelquefois cependant elle remarqua une fatigabilité anormale.

En février 1922, elle fait une amygdalite phlegmoneuse. A cette occasion de nouveaux symptômes se manifestèrent :

Grande faiblesse interdisant tout effort.

Amaigrissement considérable.

Inappétence.

Puis douleurs lombaires et abdominales. Vomissements. Coloration de la peau de plus en plus intense.

En mars, elle toussa et cracha davantage puis tout s'amenda : l'appétit revint.

Le 20 avril, une nouvelle recrudescence de ces symptômes la fit entrer à la clinique.

Etat actuel. — Inspection : Pigmentation intense, irrégulière. La malade est prise pour une étrangère.

La pigmentation est très intense à la face et sur les parties latérales du ventre :

On remarque des taches ardoisées sur les muqueuses buccale, anale et génitale.

Auscultation : Lésion au sommet droit, confirmée par examen radiographique.

Au cœur, léger souffle au premier bruit à la pointe. Le pouls est petit.

La tension au Riva-Rocci 80,65.

L'examen du sang montre de l'anémie :

Hémoglobine.....	78 %
Globules rouges.....	2.230.000
Globules blancs	5.000

Examen des crachats : recherche positive du bacille de Koch.

Traitement : adrénaline buccale associée à l'extrait total de surrénale.

Grosse amélioration sans toutefois changement de coloration.

Voici deux autres observations de Montpellier publiées en 1928. Elles sont toutes deux remarquables par la lenteur de leur évolution.

OBSERVATION V

(MM. Védel, Vidal et Chaptal).

Homme, 32 ans, viticulteur.

Hospitalisé dans le service du Professeur Védel en vue de révision de pension (bronchite chronique et sclérose pulmonaire, consécutive à une atteinte par des gaz de combat en 1918).

Le malade présente :

a) Une coloration bronzée de ses téguments qui s'est installée progressivement depuis 6 ans ;

b) Se plaint depuis 3 mois d'inappétence de plus en plus marquée, des troubles digestifs consistant en vomissement et diarrhée ;

c) Une très profonde asthénie.

Antécédent : Ethylisme léger.

Trois fausses couches de sa femme

L'examen permet de préciser l'intensité de la mélanodermie généralisée sur tout le corps (sauf intensité moindre à la face). On remarque des taches hyperpigmentées sur la face interne des cuisses, des points ardoisés sur la muqueuse jugale droite.

Le malade signale lui-même un certain amaigrissement.

L'appareil respiratoire présente des signes de bronchite avec emphysème. Le cœur est normal. Le foie et la rate sont normaux.

Bordet-Wasserman et Hecht : négatifs.

Urée : 0 gr. 18.

Pas de bacille de Koch dans les crachats.

Les urines sont normales.

La tension artérielle prise le 30 décembre 1927 après l'administration de XX gouttes d'adrénaline, est au Vaquez : 14-9.

Le 9 juin 1928 : 12-8.

Le 13 juin 1928 : 12-7.

Le malade quitte l'hôpital pour suivre chez lui un traitement par extrait total de surrénal. Il a été perdu de vue depuis.

OBSERVATION VI

(Mêmes auteurs).

Jeune fille, 23 ans, présente depuis 7 ans une teinte progressivement plus foncée de ses téguments, localisée au début aux épaules et à l'abdomen. Deux ans après

le début, est apparu une sensation de fatigue qui s'est accrue, au point que depuis un an, la malade est incapable de tout effort physique. En même temps et depuis deux mois, des douleurs lombaires puis des douleurs abdominales sont apparues.

Il n'y eut pas de vomissements, ni de constipation.

Antécédent héréditaire : néant.

Antécédent personnel : rougeole intense, il y a six mois.

Actuellement, l'inspection révèle :

Une pigmentation intense, même à la face où des placards foncés alternent avec des surfaces décolorées.

Prédomine aux épaules et aux parties postérieures des bras.

On remarque également un pointillé plus foncé, qui se détache sur le fond sépia. De même, il existe quelques taches brunes sur la muqueuse jugale, et une hyperpigmentation d'une cicatrice récente.

Peu d'amaigrissement.

Le corps thyroïde est augmenté de volume et cela depuis six mois environ ; sans aucun autre signe de maladie de Basedow.

Bordet-Wasserman : négatif.

Besredka : négatif.

Urée : 0 gr. 63.

Quelques traces d'albumine dans les urines.

Le sommet du poumon droit est douteux ; au cœur on entend un éclat diastolique de l'aorte.

Le pouls bat à 84.

La tension est à 15-9 au Vaquez.

Malgré cette tension élevée, il existe cependant une ligne blanche surrénale.

Elle a suivi pendant un an un traitement surrénal (glande totale) par injection et ingestion. La seule amélioration qu'ait produit ce traitement a été le retour régulier des règles.

Les deux malades ont été perdus de vue depuis : mais MM. Vedel, Vidal et Chaptal remarquent eux-mêmes qu'« ils ne paraissent pas proches de la terminaison fatale ».

Voici également une récente observation de MM. Faure-Beaulieu, Lyon-Caen et Brunet, publiée en 1934. Cette observation prend son grand intérêt dans son évolution d'abord rapide et grave malgré le traitement ; puis une stabilisation se produisit, vérifiée à l'écran radiographique par une image de calcification des capsules surrénales.

OBSERVATION VII

G..., 56 ans, manutentionnaire.

Entre le 14 novembre 1933 à Saint-Antoine pour asthénie, amaigrissement et troubles digestifs.

Ces troubles remontent à plusieurs années, et l'interrogatoire permet de préciser que le malade qui a pris une part active à la guerre, a eu une bonne santé jusqu'en 1919. Il pesait à cette époque 78 kgr., pour une taille de 1 m. 71.

Démobilisé en janvier 1919, il reprend son travail de

manutention, lorsque survient fin 1919 une asthénie qui l'oblige à cesser tout travail. D'une manière progressive et rapide, cette asthénie s'accroît, interdisant le moindre effort. L'amaigrissement augmente, s'accompagnant de troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée fréquente avec alternative de complications. En même temps est apparue une asthénie génitale, aboutissant en quelques mois à une impuissance totale.

A ces symptômes, se joint une pigmentation anormale des téguments : mélanodermie rapidement intense des muqueuses génitale et buccale, de la peau et des phanères. L'intensité de celle-ci est telle que lors d'une première hospitalisation à l'hôpital Tenon en 1920 le diagnostic de maladie bronzée d'Addison est fermement posé dans le service du Dr Macaigne. L'opothérapie surrénale est instituée par voie buccale à la dose de 30 cgr. par jour et ne sera plus guère interrompue par la suite.

Depuis cette époque, l'asthénie et les troubles digestifs, l'amaigrissement, ne font que croître et le malade, sans être confiné au lit, est incapable de tout travail, de toute station debout prolongée.

Au contraire la mélanodermie commence à régresser en 1927 et a actuellement presque complètement disparu. Depuis, les autres symptômes dominants déjà cités n'ont fait que s'accroître ; l'amaigrissement surtout : le poids qui était de 58 kgr. en juin 1933 est tombé à 54 kgr. en octobre de la même année.

En juin 1933, le malade est hospitalisé pour dix jours à Bichat, dans le service du Dr Boidin : le diagnostic d'insuffisance surrénale y aurait été confirmé.

Tels sont les faits saillants de l'histoire de la maladie actuelle. Dans ses antécédents personnels, on relève que le malade, bien portant jusqu'à l'âge de 19 ans, a fait à cette époque une pleurésie liquidienne gauche, pendant la convalescence de laquelle il a fait une fièvre typhoïde et resta hospitalisé un an à Lariboisière. Depuis lors, il fait chaque année des bronchites passagères, et depuis la guerre, une toux sèche sans expectoration persiste la plus grande partie de l'hiver.

Pas d'autres maladies infectieuses : pas de syphilis avouée, pas d'hémoptisie. Pas d'antécédents familiaux pathologiques. A l'examen, teint terreux, facies émacié, yeux caves. Il donne l'impression d'asthénie profonde, paraît effondré sur son lit ou sur sa chaise. La marche devient impossible dès qu'elle nécessite un effort prolongé. L'épuisement musculaire rapide est contrôlé par les épreuves dynamométriques.

Le malade ne se sent bien qu'au lit ; il se plaint de quelques douleurs lombaires.

Pas de mélanodermie intense : on ne retrouve de pigmentation que sur le bord libre des lèvres, sur la muqueuse jugale gauche sous forme de quelques macules brunâtres.

Les troubles gastro-intestinaux sont toujours intenses : anorexie considérable non élective, alternatives de diarrhée et de constipation. Quelques vomissements.

Insomnie, frilosité fréquente, sensation de doigt mort.

Poids actuel : 53 kgr. 300.

Pouls : 76.

Tension artérielle : 13-5 (La maximum a toujours été élevé).

Température rectale : 36°6, 36°8.

Le réflexe oculo-cardiaque donne un abaissement du pouls de 75 à 56-64.

Diurèse : 1 litre (sans sucre ni albumine).

Examen du sang :

Urée.....	0 gr. 20
Sucre.....	0 gr. 65

Bordet-Wassermann : négatif.

Examen hématologique :

Globules rouges.....	2,400.000
Globules blancs.....	5.100
Hémoglobine.....	60 %

Formule leucocytaire :

Polynucl.....	47 %
Eosinoph.....	1 %
Petits mono.....	45
Grands mono.....	1
Lymphocytes.....	5
Transition.....	1

Pas de bacille de Koch dans les crachats à l'homogénéisation.

A l'auscultation, la base du poumon gauche présente un obscurcissement respiratoire, dû à la pleurésie ancienne. A droite, il existe une submatité du sommet avec quelques craquements nets (sus et sous-épineux).

Radiographie : ombres parahilaires, grisailles des deux sommets, surtout à droite.

Rien d'anormal dans les autres viscères. Au point de vue psychique, le malade présente de la psychasthénie,

caractérisée par une idéation lente, un état de dépression, une amnésie légère rétro antérograde.

Radiographie des régions surrénales :

A gauche : opacité coralliforme très nette en regard de l'interligne vertébral D_{12} - L_1 se projetant sur la 12^e côte, à 15 mm. en dehors des vertèbres. L'image a 2 cm. de hauteur environ.

A droite : opacité moins nette, à peu près symétrique, mais située un peu plus bas que la précédente, se projetant sur le bord inférieur de la 12^e côte.

L'observation qui suit fut présentée en juin dernier à la Société médicale des hôpitaux de Paris ; et c'est cette présentation qui amena M. Beclère à parler de son malade de 1896. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une forme à évolution prolongée, puisque son début remonte seulement à un an ; mais c'est cependant une forme spéciale par l'intensité minime de ces symptômes et sur laquelle se greffe des accidents aigus. En voici le résumé :

OBSERVATION VIII

(MM. René Bernard et Thoyer).

Mme Pl..., 52 ans, cuisinière, admise d'urgence à l'hôpital Laennec, pour symptômes aigus datant de l'avant veille : douleur au creux épigastrique, vomissements, diarrhée abondante, accompagnée d'un état général alarmant : abattement profond, lipothymie au moindre mouvement.

Grâce à une pigmentation généralisée de la peau, parsemée de taches plus foncées, on rattache ces accidents à une insuffisance surrénalienne aiguë. L'asthénie de la malade est intense : elle ne peut même pas rester assise. Et c'est avec beaucoup de difficulté qu'elle raconte son histoire : l'asthénie, l'amaigrissement et la pigmentation ont débuté depuis un an, mais étaient jusqu'alors bien supportés. La tension artérielle au Vaquez est de 10-7. Il existe des douleurs lombaires. Par ailleurs, aucun signe important : on peut éliminer tabès, tuberculose pulmonaire. Dans le sang, il n'y a pas d'hypoglycémie, l'urée est un peu augmentée (0 gr. 79) ; il existe une certaine anémie globulaire (2.840.000 globules rouges avec 18.000 globules blancs). Aucun antécédent tuberculeux.

Traitement intensif par extrait de corticale surrénale, par voie intramusculaire. Elle reçoit ainsi en 70 jours, 63 gr. d'extrait, correspondant à 300 gr. de glandes fraîches. On ajouta par la bouche durant la première semaine XXX gouttes d'adrénaline.

Ce traitement a un effet remarquable : tous les symptômes regressent : troubles digestifs, puis l'asthénie ; on note une reprise du poids, et la pigmentation s'atténue. Seule la tension artérielle reste basse : 10-9 pour le maxima et 7-3 pour le minima. C'est alors qu'on décide de remplacer l'extrait cortical par l'extrait total de surrénale. Malgré de petits troubles occasionnés par ces injections, l'amélioration persiste et bientôt la tension artérielle remonte.

La malade sortit de l'hôpital le 26 mars 1934 et fut revue le 6 juin, où malgré l'interruption de son traite-

ment son état général est excellent. La tension est à 14 1/2-8. La pigmentation cutanée est très atténuée et il ne persiste que la tâche jugale.

Enfin, dans une très récente séance de la même Société médicale des Hôpitaux de Paris, MM. Merklen et H. Gonuelle ont présenté ce nouveau cas de guérison de maladie d'Addison par la méthode opothérapique classique :

OBSERVATION IX

(MM. Merklen et H. Gonuelle).

Le 24 juin 1931, Mme V..., âgée de 33 ans, entre dans notre service pour asthénie notable et amaigrissement.

Rien à signaler du côté de ses parents, sinon que sur leurs vingt enfants, treize vivent encore. Ne se rappelle pas avoir été malade. A eu deux enfants et une fausse couche. Le dernier accouchement, en octobre 1929, fut normal, mais suivi d'une phlébite.

C'est après cette dernière que débuta l'état asthénique, soit fin 1929. La malade eut en même temps des vomissements, souvent bilieux et glaireux. Douleurs à l'hypocondre droit ou entre les côtes. Peu à peu s'installa la mélanodermie, discrète tout d'abord, puis franche. Amaigrissement de 10 kgr., tachycardie, palpitations d'effort.

A l'examen de cette femme d'aspect fatigué, une pigmentation addisonienne typique frappe dès l'abord ; localisation aux parties découvertes, aux zones de frottement, à la ceinture, à l'abdomen, aux aréoles des seins ; paumes

des mains claires ; petites tâches mélaniques à la région sternale, à l'abdomen, au clos des mains, et bien plus rares aux muqueuses labio-jugales. La malade dit d'emblée avoir perdu beaucoup de poids et manquer de forces au point d'être obligée de suspendre ses occupations de ménagère.

Pouls mou et mal frappé, battant autour de 80-95. Tension maxima, 10-5 ; minima, 6-5.

Quelques zones sensibles à la palpation de l'abdomen ; mais mal délimitées simulant des points vésiculaires ou urétéraux.

Traces d'albumine.

Vibration mal perçue au sommet droit, avec respiration rude. A la radiographie, tâche floue dans le sommet et la région sous-claviculaire droite. Cicatrice dans le sommet gauche.

Apyrexie durant l'évolution à part de rares petites élévations à 37-8. Bordet-Wassermann, négatif.

Poids : 51 kgs.

Le diagnostic d'Addison s'imposait. Aussitôt on injecte à la malade deux ampoules d'extrait surrénal Choay par jour jusqu'au 16 juillet ; puis on a recours à des ampoules du même produit Byla jusqu'au 21 juillet ; à partir du 22 jusqu'au 2 août, 0,60, puis 0,40 d'extrait surrénal en injection, associés à deux ampoules de Pancrinol à partir du 25 et à une formule contenant de l'arsenic, de la strychnine et des phosphates. Du 3 août au 16 septembre, 60 grammes de sucre par jour avec 10 unités d'insuline ; XII gouttes d'adrénaline du 8 au 19 août ; et ensuite une ou deux ampoules de surrénales jusqu'au 9 septembre.

Ensuite arrêt à partir du 25 septembre, reprises des injections surrénales et de l'adrénaline, chaque jour, jusqu'au départ du malade. L'adrénaline était d'ailleurs mal supportée : après chaque injection, bouffées de chaleur et palpitations, si bien que pour persévérer nous dûmes modérer les doses.

Cette thérapeutique s'accompagna d'un repos au lit presque continu.

Les vomissements cessèrent dès la première semaine ; ils ne se produisirent ensuite que tout épisodiquement. Les douleurs furent de moins en moins fréquentes et s'apaisèrent peu à peu.

Par contre, peu de modifications de l'asthénie : la malade ne cesse d'être fatiguée et ne tarde pas à se recoucher après chaque essai de lever.

Même état du pouls toutefois moins dépressible. La tension a varié de juillet à décembre entre 9 et 10,5, maxima et 5,5-6 minima. Présence de la tachycardie d'effort mais moins marquée. Urine sans albumine.

En novembre, la pigmentation de la peau apparaît plus claire qu'auparavant, mais les tâches mélaniques ne se modifient pas, deux nouvelles s'étant même dessinées à la commissure labiale gauche et à la lèvre supérieure.

Poids : 28 juillet : 53 kgr. ; 28 août : 54 kgr. 500 ; 29 septembre : 58 kgr. ; 26 octobre : 59 kgr. ; 23 novembre : 60 kgr. ; 29 décembre : 61 kgr. Gain total de 10 kgr. depuis fin juin. C'est avec cette symptomatologie que le malade quitte la clinique le 30 janvier 1932. L'asthénie s'est cependant améliorée dans une petite mesure. En fait la maladie semblait stabilisée, mais on

enregistrait qu'un seul gain vraiment appréciable dans ces 6 mois d'hospitalisation : l'augmentation du poids. Pour le reste, affaire de détail qui ne pouvait modifier le fâcheux pronostic d'avenir.

La patiente est perdue de vue jusqu'au 20 mars 1933.

Elle revient ce jour-là à la clinique, et nous sommes étonnés de la trouver active et solide. Elle ne présente plus d'asthénie et vaque seule aux soins de son ménage. Pas de douleurs, ni de troubles digestifs. Tension 15-10. Seule la pigmentation demeure ce qu'elle était au départ de l'hôpital. En vérité il y a dans l'ensemble une transposition aussi marquée qu'inattendue. A noter cependant que la malade a longtemps continué chez elle l'usage de la surrénale et de l'adrénaline.

Nouvelle visite le 11 août 1934. Même bon état, malgré de grands chocs moraux (perte d'une fillette, difficultés conjugales); au travail du ménage, s'ajoute sans peine celui du jardin. Tension 12-8. La face et les mains sont moins pigmentées qu'auparavant. Poids : 60 kgr.

Le 22 septembre 1934, la rétrocession de la pigmentation est encore plus nette. Cette dernière a notamment cédé au niveau de la face, tout en persistant à la nuque, Sur le ventre elle se réduit à quelques taches. Les parties découvertes sont toujours moins blanches que le reste du territoire cutané. A noter que le frottement du corset a réalisé une nouvelle tache sous l'appendice xiphoïde, et que la pose des ventouses scarifiées quelques mois plutôt a laissé des stries pigmentaires. Le processus pigmentaire n'est donc pas éteint, quoique la malade doive être regardée comme pratiquement guérie.

Etat général excellent.

La tension est de 12-7. Sous l'effet de l'adrénaline elle baisse au contraire de ce qu'on observe d'habitude :

Avant l'injection intra-musc. de 1 mgr. d'adrénaline.	115-70
Dix minutes après.....	110-60
Vingt minutes après.....	95-60
Trente-cinq minutes après.....	110-60
Cinquante minutes après.....	100-60

Ajoutons qu'une radiographie de la région lombaire n'a pas fait voir de calcification susceptible de se rapporter aux surrénales.

Ce sont là les seuls cas intéressants et vraiment nets d'évolution favorable de maladie bronzée d'Addison, que nous ayons retrouvés dans la littérature médicale française.

Par contre des auteurs américains ont publié ces dernières années de très nombreuses observations de malades traités avec l'extrait cortical de surrénale. Nous allons reproduire ici des résumés succints de leurs cas favorables : on pourra remarquer que les cas heureusement influencés par le traitement sont ceux où l'évolution initiale de la maladie se rapprochent le plus des formes que nous avons rapportées dans les précédentes observations ; nous laissons volontairement de côté les cas où, malgré le traitement, la maladie a suivi son évolution fatale.

OBSERVATION X

(MM. Hartmann, Clayton, Green, octobre 1932).

Cultivateur, 50 ans. Le début de la maladie remonte à janvier 1930 : il se plaignit alors d'une fatigabilité anormale et d'un amaigrissement progressif. Ce fut au mois de juillet de la même année qu'il remarqua une pigmentation de ses téguments. Soigné d'abord chez lui, sa tension artérielle variait de 12 à 8,8 comme maxima, et 8-6,4 comme minima. L'examen du sang révéla une hyperglycémie (1 gr. 20) ; son dosage d'urée était de 37 cgr. par litre. Le métabolisme basal était tombé à moins de 15 %.

Il entra à l'hôpital en janvier 1932, où l'on continua le traitement commencé chez lui. On lui injecta 3 fois par jour 5 cmc. d'un extrait cortical de surrénale dont 1 cmc. équivalait à 40 gr. de cortex frais.

Sous l'influence de ce traitement, l'état général s'améliore : il retrouve, 60 % de ses forces vérifiées à l'ergographe. La tension artérielle se stabilise à 10-7. Il regagne 10 kgr. Le 28 mars il quitte l'hôpital pour continuer chez lui le traitement.

OBSERVATION XI

(Hartmann, *Journal of the american medical association*, mars 1932).

L'auteur voit le 26 septembre 1931 pour la première fois une femme âgée de 38 ans, atteinte de maladie d'Ad-

dison depuis plusieurs année. C'est une malade très amaigrié, très bronzée, avec des vomissements importants. La tension artérielle varie entre 10,4-7,4 et 9,4 6,8. La glycémie est diminuée (0 gr. 70) et l'azotémie est de 50 cgr.

L'auteur institue un traitement par extrait cortical, et la malade reçoit la valeur de 200 gr. de cortex. Il se produit une amélioration rapide ; le sommeil revient, les vomissements disparaissent. L'amélioration persiste.

Le 12 octobre 1931, la malade avait gagné 6 kgr.

La tension artérielle était remontée à 11-7,8.

OBSERVATION XII

(Thompson, *Endocrinology*, 1931).*

Il s'agit d'une femme de 48 ans, dont la maladie d'Addison a commencé par une pigmentation progressivement intense et des nausées. Puis quelques mois plus tard, apparut une anorexie, qui s'accompagna de douleurs abdominales et lombaires. Enfin, en dernier lieu était apparue l'asthénie, qui devint de plus en plus importante.

Il fut institué un traitement par la cortine en mars 1930, qui produisit une amélioration immédiate, au bout de 6 jours de traitement. La malade put faire elle-même son ménage.

OBSERVATION XIII

(Thompson, *Endocrinology*, 1931, XV, p. 495).

Traitement par la cortine, d'un malade veilleur de nuit, âgé de 54 ans, et atteint depuis 18 mois d'un mala-

die d'Addison classique. L'amélioration fut très rapide les symptômes s'amendèrent à tel point que le malade put reprendre son travail. Mais la pigmentation persista, complète.

OBSERVATION XIV

(Thompson et Whitehead,
Endocrinology, 1931, XV p. 493).

Jeune fille, 21 ans, aménorrhéique, qui a présenté comme symptôme initial une pigmentation devenue rapidement intense. Quatre mois plus tard aperçut de l'asthénie : elle reçut d'abord un traitement combiné d'adrénaline et de cortex desséché, par voie buccale. Les signes loin de s'amender s'aggravèrent : la tension restait très basse, et la malade continuait de maigrir. On lui fit alors de la cortine sous la peau et dans les veines : avec ce traitement la tension remonta progressivement. Le poids passa de 36 à 42 kgr. Seule la pigmentation n'a pas changé.

OBSERVATION XV

(Harrop, *The journal of american médical Association*,
avril 1932, p. 1.323).

Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans, dont les antécédents sont entachés de tuberculose : sa mère et son frère sont en traitement dans un sanatorium. Le début de la maladie remonte au mois de janvier 1931, où la jeune fille remarqua une pigmentation anormale de ses téguments. Le diagnostic de maladie bronzée d'Addison fut posé au mois d'août de la même année, quand l'appar-

rition de symptômes aigus l'amènent à consulter : amaigrissement, douleur, fatigabilité.

On commença aussitôt le traitement par la cortine, qui amena une amélioration : l'asthénie diminua sensiblement, le poids augmenta, mais la tension resta basse.

OBSERVATION XVI

(Harrop, *The Journal of the american medical association* avril 1932, p. 1525).

Femme, âgée de 61 ans.

Le début de la maladie a eu lieu trois ans avant que l'auteur la voie, par une pigmentation rapidement intense. Puis apparurent des troubles digestifs et un amaigrissement notable. Elle fut d'abord traitée avec de l'adrénaline buccale. Elle entra à l'hôpital en octobre 1931. Sa tension artérielle était alors de 9-6. La glycémie était sensiblement normale : 0,90.

On institue un traitement par la cortine. En mars 1932, l'amélioration est très nette : la malade a gagné 6 kg. 400. Sa tension artérielle est remontée 14-8,2. La pigmentation s'est légèrement atténuée.

OBSERVATION XVII

(Harrop, *The Journal of the american medical association*, avril 1932).

Il s'agit d'une femme de 28 ans, dont la maladie d'Addison a commencé par la pigmentation en janvier 1931. Les autres symptômes sont apparus ensuite. Le traite-

ment par la cortine a amené une rétrocession de ces symptômes, mais la mélanodermie a persisté.

Nous trouvons à la suite de ces observations en particulier, dans le même numéro du « *Journal of the american medical association* », les histoires d'autres maladies traités par les auteurs de la même façon ; mais sur les 8 cas rapportés en tout, on relève 4 cas de décès, après avoir présenté cependant des améliorations. C'est que la mort des Addisoniens est due souvent à l'évolution du processus tuberculeux, tant sur les glandes que sur les autres organes, plutôt qu'à l'insuffisance surrénale elle-même. Et par conséquent on obtient de bons résultats, dans les seuls cas où le processus s'arrête ou garde tout au moins une marche extrêmement lente : là alors, tout comme dans les cas des animaux décapsulés d'Harrop, une dose minime de cortine peut amener ces guérisons que l'on trouve dans les observations que nous venons de reproduire.

CHAPITRE III

Observation personnelle

Nous en arrivons maintenant à l'observation inédite de la malade que nous avons pu examiner dans le service de M. Lemaire à Lariboisière. C'est un cas typique de maladie d'addison, à évolution prolongée ; le début remonte à six années, et il ne semble point que l'évolution fatale soit à craindre de sitôt. Notre malade est actuellement hospitalisée à la Pitié, dans le service de M. Loeper, où l'on doit la traiter par la « cortine » des américains.

OBSERVATION XVIII

Mme B..., 41 ans, vendeuse, salle Rabelais à Lariboisière.

La malade est entrée en décembre dernier dans le service, pour une pigmentation intense généralisée de tout le corps.

Son interrogatoire nous permet d'apprendre que ses antécédents sont entachés de tuberculose :

Son père est mort jeune (d'une affection pulmonaire indéterminée). Sa mère est morte à 74 ans. Elle a actuellement 4 frères ou sœurs bien portants, une sœur est

décédée en 1918, de maladie inconnue de la malade, et une autre sœur âgée de 35 ans est actuellement soignée pour une affection pleuro-pulmonaire. Son mari est décédé en 1929 d'une tuberculose pulmonaire, après une affaire pleurétique : mais il toussait déjà depuis un an, quand son état nécessita une hospitalisation. La malade ne signale pour son propre compte aucun antécédent morbide, si ce n'est deux fausses couches.

Ce fut en 1927 que la malade constata l'apparition d'une pigmentation cutanée anormale, qui débuta par la face dorsale des mains, les coudes, les genoux ; puis elle se généralisa progressivement. Quelques mois après le début de ce symptôme, la malade présenta un léger œdème des membres inférieurs ; puis des troubles digestifs assez importants, en particulier des vomissements que calmaient les boissons glacées. Dès cette époque elle se plaignit d'une constipation tenace, qui ne l'a pas quittée depuis... Enfin apparut une asthénie de plus en plus marquée qui obligea la malade à quitter son emploi dans un entrepôt de vins.

Elle se rendit alors à la consultation du service du Professeur Labbé, où le diagnostic de maladie d'Addison fut certainement posé puisqu'on y institue un traitement par injection intra-musculaire d'extrait total de glande surrénale. La malade ne voulut point alors être hospitalisée, et elle fut suivie régulièrement, au début au moins, par le service de la consultation. Le traitement produisit assez vite une amélioration, car la malade à partir de cette époque, se fit faire régulièrement pendant cinq ans son injection quotidienne de 1 cmc. d'extrait de surré-

nale. L'an dernier, seulement, elle cessa son traitement. sans qu'il en résultât de troubles importants.

A l'heure actuelle, la malade se porte relativement bien, ne présentant qu'une asthénie très légère : elle peut en effet accomplir sans fatigue des marches assez longues. Seule, la station debout prolongée (plus d'un quart d'heure) lui est encore pénible et elle doit rapidement s'asseoir... Elle a conservé cependant une mélanodermie intense et c'est ce symptôme qui l'a fait entrer à l'hôpital, pour essayer d'obtenir une atténuation.

A l'examen, notre malade présente une pigmentation du type addisonnien classique, lui donnant l'aspect du mulâtre. C'est une mélanodermie généralisée, respectant seulement la paume des mains, la plante des pieds et le cuir chevelu. Les téguments présentent une teinte brunâtre uniforme, avec des pointillés plus foncés couleur tabac. Cette pigmentation est plus intense encore dans les plis de l'aîne, les paupières. L'aréole des seins est brune foncée. Il existe au niveau des jointures (genoux et surtout olécranes) des placards de vitiligo. La mélanodermie n'atteint pas les phanères.

Les muqueuses labiales présentent des taches ardoisées, comme d'ailleurs, mais avec moins d'intensité, la face interne des joues. Il n'y a pas de taches évidentes sur la langue. La peau est sèche, rugueuse, comme déshydratée.

Les cheveux sont souples et fins ; par ailleurs le système pileux est peu développé.

Il semble sans intérêt de noter qu'il existe à la face interne des deux genoux des formations superficielles semblant être de nature lipomateuse.

La constatation de cette mélanodermie qui présente nettement le type addisonnien nous entraîne à rechercher les autres signes concomittants permettant de la rattacher à sa cause d'insuffisance surrénalienne.

L'asthénie intense du début a disparu presque complètement : la face musculaire est conservée ; il n'y a pas d'épuisement rapide par efforts continus ou consécutifs ; la main gauche se fatigue cependant plus vite que la main droite. Il n'y a pas non plus de fatigabilité intellectuelle. appréciable.

Des symptômes digestifs du début, ne persiste qu'une constipation opiniâtre : la malade ne va à la selle qu'au moyen de laxatifs.

La tension artérielle, prise à peu près quotidiennement avec l'appareil de Vaquez, demeure à 10-6. L'auscultation du cœur ne révèle pas de lésion organique. Le rythme est normalement lent, mais il existe une tachycardie après les efforts même minimes. Cette tachycardie est parfois déclenchée par l'émotivité due à l'examen. La raie blanche surrénale de Sergent est assez nette. Pas de troubles menstruels.

Il n'existe pas de troubles nerveux, provoqués au niveau des plexus solaires. Les réflexes tendineux sont diminués, il n'y a cependant pas de modification de la sensibilité, ni de parésie, ni amyotrophie.

L'examen du sang révèle une anémie : l'hémoglobine est réduite à 75 %. La numération globulaire donne :

Globules rouges.....	3.800.000
Globules blancs.....	5.000

Voici la formule leucocytaire la plus récente :

Polynucléaires neutroph.....	73
Lympho	3
Gros mononucléaires.....	13
Moyens.....	11

On trouve 2 gr. 24 de cholestérol par litre de sérum sanguin.

La recherche de la syphilis nous donne :

Bordet-Wassermann avec extrait simple : négatif.

Bordet-Wassermann avec extrait cholestériné : négatif.

Floculation (méthode de Kahn) : négatif.

Glycémie : 1 gr.

La recherche du soufre sanguin par la méthode de Lœper-Lesure, donne comme résultat :

Soufre total (par litre de sérum désalbuminé).. 0,083

Soufre oxyde (par litre de sérum désalbuminé). 0,056

Rapport : $\frac{SO}{ST} = 69 \%$.

La réaction de Vernes à la résorcine donne 14.

Il nous reste à rechercher l'étiologie de ce syndrome d'insuffisance surrénale : à part les antécédents héréditaires et familiaux de la malade on ne trouve pas de signes cliniques de tuberculose. Rien à l'auscultation, ni rien à la radiographie. La cuti-réaction est positive.

Il n'existe pas non plus de tumeur visible de la région surrénale, ni trace de calcification dans cette région, à l'écran.

La notion de deux fausses-couches, avant la maladie, pourrait faire penser à la spécificité, diagnostic infirmé par les examens biologiques.

Il n'existe pas de troubles des autres glandes endocrines, si ce n'est une légère dysthyroïdie, qui se manifeste par une émotilité, et la disparition progressive du système pileux en particulier des sourcils.

Le métabolisme basal est normal.

Nous aurions voulu ajouter à cette observation, une seconde observation inédite. Nous avons eu l'occasion en effet de soigner, dans le service de médecine de l'hôpital de Saint-Brieuc, où nous étions interne, un malade atteint de maladie d'Addison à forme assez lente. Malheureusement, il ne fut pas pris de notes à son sujet, et nous ne pouvons que rassembler nos souvenirs pour conter son histoire. Il s'agit d'un jeune homme âgé d'environ 25 ans, qui présentait depuis deux ans environ une pigmentation à type addisonnien. Cette melanodermie était généralisée, intense, avec des zones hyperpigmentées sur les plis de l'aîne et des organes génitaux ; il avait également des taches brunâtres sur les muqueuses labiales et gengivales. La tension artérielle à l'appareil de Pachon, que nous avons prise nous même plusieurs fois, oscillait aux environs de 11-8 ; il est resté environ huit mois à l'hôpital et au cours de son séjour, il ne présentait qu'une asthénie modérée, avec parfois cependant des poussées de fatigabilité plus intense, qui l'obligeait à garder le lit une partie de la journée : ces poussées paroxystiques d'asthénie cédaient d'ailleurs assez facilement avec trois ou quatre injections quotidiennes d'un centimètre cube

d'extrait de surrénale totale. Entre ces périodes, l'état général était satisfaisant, et le malade passait ses journées dans les jardins de l'hôpital. Puis à l'occasion d'une poussée fébrile, accompagnée de toux et d'expectoration, on découvrit à l'un des sommets une caverne, confirmée d'ailleurs à l'écran radioscopique. L'autre sommet était d'ailleurs également douteux. Dès lors (mois de juin 1934) son état devint de plus en plus précaire ; nous avons quitté à cette époque l'hôpital Saint-Brieuc, et avons perdu le malade de vue nous avons cependant appris depuis qu'il aurait quitté l'hôpital quelques mois plus tard, pour rentrer chez lui, où il serait décédé depuis de sa tuberculose pulmonaire.

L'imprécision de nos souvenirs ne nous permet pas de mettre ce cas au même rang que les précédents. Qu'il nous soit permis de faire remarquer que là encore l'évolution lente de la maladie d'Addison favorisait l'action de la thérapeutique, et il est permis de penser que sans la complication pulmonaire qui vint changer le pronostic, on pouvait conserver au sujet de ce malade un légitime espoir.

CHAPITRE IV

Étude des formes prolongées.

En faisant une étude d'ensemble de ces diverses observations relatant des cas de guérison ou tout au moins de prolongation anormale de maladie d'Addison, on remarquera qu'il existe des éléments similaires dans la symptomatologie de la plupart de ces cas. Nous allons examiner maintenant la différence des symptômes communs de nos observations avec ceux des formes classiques : de là se dégagera un ensemble qui constituera ce qu'on pourra appeler la symptomatologie des formes curables ou prolongées.

L'élément le plus constant parmi les signes de ces formes favorables est un symptôme de début. En effet la maladie bronzée d'Addison commence classiquement par l'asthénie ou les douleurs lombaires : Dieulafoy dans sa célèbre clinique de l'Hôtel-Dieu de 1878 sur la maladie d'Addison déclarait : « Il est exceptionnel que la pigmentation de la peau soit le symptôme initial de la maladie bronzée ». Et l'on peut citer la statistique de Jaccoud portant sur 144 cas, où l'on ne trouve que six sujets ayant présenté une mélanodermie initiale. Ce fait est devenu classique et Harvier, dans l'article consacré à cette maladie dans

le *Traité de Pathologie médicale* de Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix fait remarquer que « la mélanodermie n'apparaît le plus souvent qu'après l'asthénie ». Cependant dans ce même ouvrage, Harvier signale, parmi les diverses formes cliniques de la maladie d'Addison, des formes lentes, dont le début infirme cette règle précédente. « Inversement, écrit-il, après avoir parlé des formes suraiguës, il existe une forme mélanodermique, caractérisée par le fait que la pigmentation est pendant longtemps le seul signe objectif. Les symptômes d'insuffisance surrénale, en particulier l'asthénie, n'apparaissent que secondairement ou sont réduites pendant longtemps à leur plus simple expression ».

Or il est aisé de remarquer que la plupart de nos observations relatent ce début par la pigmentation. Le premier malade dont nous avons rapporté l'histoire, et qui fut soigné par Darier, remarqua la pigmentation de son épiderme à l'âge de 10 ans, et c'est seulement à 17 ans qu'apparurent les autres symptômes. Ce fait est encore plus évident dans l'observation de MM. Delagoanère et Masson, dont la malade, âgée de 30 ans, présente depuis 11 années une pigmentation intense : ce fut à l'occasion d'une affection intercurrente (phlegmon de l'amygdale) que les autres signes d'insuffisance surrénale se manifestèrent. Dans les deux observations de Montpellier (M. Vedel, Vidal et Chaptal), les auteurs signalent eux-mêmes ce fait extraordinaire que la mélanodermie est le symptôme initial : leur premier malade a vu sa pigmen-

tation apparaît progressivement en 6 ans, tandis que la seconde malade est restée deux ans sans présenter d'autres signes que la teinte bronzée de ses téguments.

L'observation de M. René Bénard et Thoyer fait également ressortir, mais d'une façon moins nette, ce début par pigmentation : la mélanodermie existait en effet depuis un an, quand apparurent les symptômes brutaux d'insuffisance surrénale aiguë ; mais elle était accompagnée d'autres signes légers de maladie d'Addison : asthénie légère et amaigrissement.

Parmi les huit observations américaines que nous avons reproduites, cinq présentent très nettement la mélanodermie comme symptôme de début ; l'apparition des autres signes ne survient habituellement que 2 ou 3 ans après.

Dans notre observation personnelle, ce délai n'est pas aussi considérable. Cependant un interrogatoire serré a permis de faire préciser à la malade que la pigmentation de la peau précéda de plusieurs mois les signes d'asthénie et les troubles digestifs. Cette asthénie resta d'ailleurs minime pendant presque une année.

Dans les autres observations que nous avons rapportées, la mélanodermie n'est pas présentée comme symptôme initial, mais dans plusieurs d'entre elles les auteurs ont négligé d'apporter une précision à ce sujet : tels sont les cas de MM. Bécclère, Hirtz et des trois autres observations américaines. Dans l'observation de M. Faure-Beaulieu, ainsi que dans les cas de

MM. Merklen et Gonuelle, la mélanodermie a été simultanée ou un peu postérieure aux autres symptômes (asthénie et troubles digestifs).

Cette mélanodermie initiale, qui le plus souvent est d'ailleurs extrêmement intense, est bien une pigmentation addisonnienne, car elle est toujours suivie des autres signes classiques de la maladie. Nous voyons en particulier apparaître plus ou moins tôt l'asthénie qui a toujours le caractère grave que lui donne son origine surrénalienne. La plupart de nos malades ont été en effet confinés au lit pour un temps plus ou moins long ; et dans plusieurs des cas précités, la fatigabilité musculaire a été évaluée au dynamomètre ou à l'ergographe. Même dans les cas les moins intenses, les malades ont dû abandonner leur travail habituel. Cette asthénie est accompagnée d'un amaigrissement souvent notable (10 et 15 kgr.), que l'on impute classiquement aux troubles digestifs et en particulier aux vomissements (déshydratation). Ces troubles ont existé dans nombre de nos observations, ainsi d'ailleurs que les algies abdominales et lombaires... Tous nos cas sont donc bien des maladies bronzées d'Addison, traduisant des tuberculoses surrénales ; s'ils présentent une anomalie dans leur durée, l'intensité de leurs symptômes oblige à reconnaître que ce sont plus que des formes atténuées.

Il existe actuellement un autre signe capital dans la maladie bronzée d'Addison classique : nous voulons parler de l'hypotension artérielle, qui est constante dans tous les cas ordinaires. Certains auteurs ont

même décrit des chutes de tension extrêmement importantes, où la maxima n'atteignait pas 60 mm. de mercure et où la minima était imperceptible (Coelho). Or, dans la plupart de nos cas, la tension est abaissée, mais aucun ne présenta jamais de ces tensions très basses : si nous exceptons la malade de MM. Dela-
goanère et Masson, chez laquelle le Riva-Rocci donna une tension artérielle de 80-65, nous remarquons que la tension maxima de ces malades oscille aux environs de 11-10, tandis qu'on trouve la minima vers 8 ou 6. Bien mieux, trois malades dont nous avons rapporté les observations n'étaient nullement hypotendus : dans leur communication, MM. Vedel, Vidal et Chaptal insistent sur le fait que leurs deux malades sont presque des hypertendus : l'un en effet a une tension moyenne de 13-8 à l'appareil de Vaquez, et l'autre atteint 15-9. (Cette maxima élevée est vraisemblablement en rapport avec l'éclat diastolique de l'aorte signalé par les auteurs).

Nous avons réservé pour la fin l'examen de la tension de la malade de notre observation personnelle : on a pu lire en effet que le Vaquez nous indique une tension quotidienne de 10-6. Or il nous a été permis, le 25 janvier 1935, de revoir à nouveau notre malade dans le service 3 de la Pitié où elle est actuellement en traitement. Nous avons trouvé la malade après un effort assez violent pour elle, puisqu'elle venait de monter deux étages, étant descendue au rez de chaussée pour un examen radiographique. Nous avons tenu à ce moment à lui prendre sa tension artérielle avec

un Vaquez : la maxima était toujours à 10, mais nous avons cessé d'entendre toute pulsation à partir de 8, et cela à plusieurs reprises. Une demi-heure plus tard au moment de la quitter, nous avons renouvelé la prise de tension, nous avons obtenu 10-7. Il nous a semblé intéressant de signaler cette diminution importante de la tension différentielle après un effort, et son retour assez lent à la normale, alors que tout essoufflement avait disparu beaucoup plus rapidement. Nous n'avons trouvé nulle part ailleurs de communications de remarques analogues.

A l'heure actuelle, tout examen clinique de malade est complété par un examen chimique et biologique. Dans la maladie bronzée d'Addison, il existe un syndrome humoral à peu près constant. La formule sanguine montre une anémie plus ou moins intense, se traduisant à la fois par une diminution du nombre des globules rouges et une diminution du taux de l'hémoglobine. L'urée sanguine est habituellement augmentée, tandis que la glycémie est abaissée comme d'ailleurs le glycogène hépatique. La cholestérine est diminuée dans le sang ; le métabolisme basal tombe au-dessous de la normale.

On retrouve ce syndrome humoral dans les plus récentes des observations que nous avons reproduites avec cependant quelques variations. L'anémie, signalée dans les communications de M. Faure-Beaulieu, Delagoanère, existe également dans notre cas présentant bien sa forme d'anémie globulaire et de carence de l'hémoglobine. L'azotémie n'est augmentée que dans un

des cas de M. Vedel, tandis que dans le second et dans l'observation de M. Faure-Beaulieu, l'urée sanguine est légèrement inférieure à la normale... La glycémie est diminuée, mais en de très légères proportions, sauf chez le malade de M. Faure-Beaulieu où elle est tombée à 0 gr. 65. Dans notre cas personnel, ainsi que chez le malade de M. Merklen, le dosage du sucre sanguin est normal.

Le dosage du cholestérol dans le sang n'a été recherché que chez notre malade.

Enfin le métabolisme basal est également diminué dans notre cas, ainsi que dans plusieurs cas américains.

Ce qui malheureusement fausse quelque peu le résultat de ces recherches chimiques et biologiques, c'est qu'elles ont été faites en général à une période tardive de la maladie, période où l'amélioration est déjà nettement esquissée... Nous reprendrons d'ailleurs, au cours du prochain chapitre, l'étude de ces recherches chimiques et biologiques, en les considérant comme tests de guérisons.

CHAPITRE V

Tests de guérison

Nous avons vu que l'intérêt des cas que nous avons rapportés réside dans leur évolution prolongée. Quand on considère que normalement la maladie bronzée d'Addison aboutit fatalement à la mort au bout d'un an ou deux, ne peut-on prononcer le mot guérison, pour nos malades qui continuent à vivre après 6 ou 8, ou 17 ans et qui ont même vu leurs symptômes rétrocéder ?

Dans ce cas, le meilleur test de guérison serait le test anatomique, qu'on trouve dans le cas de M. Hirtz et R. Debré : ces auteurs ont pu en effet constater à l'autopsie, la restauration anatomique des glandes surrénales, chez un ancien malade bronzé qui d'ailleurs ne présentait plus les signes cliniques. MM. Faure, Beaulieu, Lyon-Caen et Brunel peuvent eux aussi affirmer un processus de guérison ou tout au moins de stabilisation, en prouvant par leur radiographie la calcification des glandes surrénales, test de guérison éminemment favorable de toute caverne tuberculeuse. Malheureusement ces preuves sont rares, et

nous devons le plus souvent nous contenter des témoignages cliniques et biologiques, c'est-à-dire rechercher chez nos malades considérés comme guéris la rétrocession ou la disparition complète des symptômes initiaux de la maladie d'Addison.

Le symptôme qui affecte le plus les malades, c'est certainement cette *fatigabilité intense* qui leur interdit tout effort musculaire ; et c'est aussi le retour progressif des forces, dont nos malades se félicitent le plus ; en général d'ailleurs, la disparition de l'asthénie n'est pas absolument complète ; mais dans tous nos cas, où le plus souvent les patients étaient confinés au lit, nous constatons une telle amélioration que la plupart d'entre eux peuvent reprendre une occupation active : tel le malade de M. Bécclère, qui a pu entrer au service de l'Assistance publique de Paris, et exercer sans fatigue un labeur parfois épuisant. La malade du service de M. Lemaire dont nous avons présenté l'observation n'a pas pu encore reprendre l'activité d'une existence normale ; cependant elle peut sans fatigue se promener pendant plusieurs heures consécutives, et cela sans effort ; de même, la force musculaire de ses mains lui permet d'exercer une pression continue et durable.

Les *douleurs abdominales et lombaires*, qui marquent la période la plus grave de la maladie n'existent plus chez aucun de nos malades. De même on ne retrouve plus de troubles digestifs, si ce n'est toutefois la constipation opiniâtre dont se plaint la malade de notre observation.

La tension artérielle, élément très important du diagnostic, se rapproche souvent de la normale grâce d'ailleurs au traitement : mais il est bien évident que ce même traitement qui donne aussi des résultats dans nos formes à évolution naturellement lentes n'aboutit qu'à des échecs dans les formes classiques à évolution fatale. Nous devons cependant signaler que bien souvent l'hypotension persiste : cette persistance est signalée dans plusieurs observations américaines. Nous avons vu également que dans notre cas, elle est stabilisée à 10-6, au Vaquez, et nous avons noté plus haut la diminution de pression différentielle après l'effort.

Enfin, nous arrivons au signe capital de la maladie honzée : la *mélanodermie*. Nous pouvons dire en résumé que dans tous nos cas il y a rétrocession des autres symptômes. Pour la pigmentation de la peau, il en est tout autrement : ce signe persiste toujours, et le plus souvent avec toute son intensité initiale. Quelques auteurs ont pu signaler une regression de la mélanodermie ; cette regression est toujours cependant incomplète, et on retrouve toujours des taches pigmentées qui signent la maladie. Notre cas est particulièrement net à ce point de vue : la mélanodermie est demeurée extrêmement intense ; la malade conserve ce teint classique de mulâtre et les taches pigmentaires ont gardé toute leur netteté initiale sur les muqueuses labiales et gengivales. C'est d'ailleurs cette persistance de la pigmentation qui nous a permis de rencontrer notre malade : car c'est avec

l'espoir qu'un nouveau traitement blanchirait sa peau qu'elle s'est décidée à entrer à l'hôpital.

Parallèlement à ces tests cliniques, nous nous sommes attachés à chercher s'il existait des tests biologiques de guérison, c'est-à-dire si les dosages de l'urée, du cholestérol, de l'hémoglobine, du glucose sanguin etc... se rapprochaient de la normale, à cette période de la maladie. Nous ne pouvons malheureusement faire état que de renseignements fragmentaires, car aucune des observations relatées ci-dessus ne nous apportent ces preuves biologiques. Nous insisterons pourtant sur certaines particularités qui se dégagent de notre observation personnelle.

Chez notre malade en effet *l'anémie*, dans nos examens récents, est peu marquée ; la numération globulaire est de 4 millions environ, et l'hémoglobine atteint 75 %. Le chiffre des globules blancs et la formule leucocytaire sont normaux.

Un fait remarquable réside dans le *taux de la cholestérine sanguine* ; on sait en effet le rôle important qu'ont les capsules surrénales dans la genèse de la cholestérine : elles sont un foyer de formation du cholestérol (Chauffart, Guy Laroche) ou tout au moins un dépôt régulateur (Landau, Mac Wee). Ce taux, habituellement bas dans la maladie d'Addison, atteint dans notre cas, 2 gr. 24 ; il y a donc une hypercholestérinémie notable. Il est regrettable que nous n'ayons pu trouver d'autres dosages de cholestérol sanguin dans d'autres observations.

La glycémie est un élément pronostic également très

important : dans notre cas, son taux est de 1 gramme (méthode de Baudoin). Il est donc normal et s'oppose au chiffre bas trouvé dans les formes évolutives de la maladie bronzée. On trouve d'ailleurs le même résultat normal du dosage du sucre sanguin chez la malade guérie par M. Mercklen. Il eut fallu pour compléter cette étude de la glycémie rechercher la sensibilité à l'insuline de notre malade, en pratiquant une épreuve d'hypoglycémie provoquée : on nous excusera de ne l'avoir point fait, dans la crainte des accidents éventuels qu'aurait pu provoquer une telle recherche.

Reste l'étude de la *fonction soufrée* de la surrénale. M. Lœper a en effet mis au point l'importance des glandes surrénales dans la régulation soufrée. Il attribue à cette glande une « fonction thiopexique, c'est-à-dire qu'elle fixe du soufre, et peut être une fonction thioxydante, c'est-à-dire qu'elle fait probablement aussi du soufre oxydé avec du soufre neutre ». Le rapport du soufre oxydé et du soufre neutre qui est normalement de 80 %, tombe chez les addisonniens à 60 ou 50 %. Chez les animaux surrénalectomisés, on remarque également un accroissement de la thiémie. « On peut donc conclure que la suppression pathologique ou l'insuffisance des glandes surrénales accroît le taux de la thiémie, et modifie même le rapport du soufre circulant » (Lœper). Le même auteur attribue à cet excès du soufre sanguin un rôle primordial, dans la formation de la pigmentation : nous retrouverons ce rôle dans le chapitre prochain. Or dans

notre cas la thiémie est sensiblement normale aussi bien le soufre oxydé que le soufre neutre : le rapport d'oxydation est également normal. Aucune des autres observations reproduites ne signale le dosage du soufre.

Il semble donc qu'on puisse relever comme preuves biologiques, sinon de guérison du moins de stabilisation, les résultats normaux de ces différents dosages, et peut-être plus encore, l'augmentation de la cholestérine, dans le métabolisme de laquelle la surrénale joue un rôle important : on se souvient en effet de la grande vogue qu'eût, ces années passées, les théories d'hypo et d'hyperépiphrie, théories où schématiquement une hypocholestérinémie équivalait à une insuffisance surrénalienne, tandis qu'un adénome des capsules surrénales se traduisait par une hypercholestérinémie (Josué).

Enfin, il ne faut pas oublier que la maladie d'Addison reconnaît dans l'immense majorité des cas, une *étiologie tuberculeuse*. Il est donc très important de noter que la réaction de Vernes-résorcine donne un résultat absolument normal : c'est semble-t-il la preuve que chez cette femme, dont la cuti-réaction à la tuberculine est positive, il n'existe actuellement aucun processus tuberculeux évolutif, ni au niveau des surrénales, ni au niveau d'autres organes. Cette constatation prend toute sa valeur, en présence des observations actuellement plus nombreuses, qui relatent au milieu d'une amélioration indiscutable des signes proprement surrénaux, l'évolution cepen-

dant mortelle, soit par tuberculose capsulaire, soit par tuberculose pulmonaire : tel le cas de M. le professeur Carnot, auquel nous avons fait allusion au début de cet ouvrage.

CHAPITRE VI

Peut-on parler de guérison ?

Il semble cependant impossible, au terme de cette étude, d'affirmer la guérison de la maladie d'Addison. De cette guérison, on ne peut retenir que deux témoins indiscutables : d'abord une durée extrêmement prolongée, contrairement à la rapidité de l'évolution des formes ordinaires : nous nous permettrons de citer à nouveau le cas de M. Bécclère, où 17 ans après le début le malade était toujours en vie, le cas de M. Hirtz dont l'évolution a duré 13 ans, enfin notre cas personnel où, au bout de 7 ans, la maladie ne semble pas prendre une tournure fatale. La seconde preuve est la constatation de la cicatrisation des lésions des surrénales, telle que MM. Hirtz et Debré ont pu la faire, au cours de l'autopsie rendue possible par une cause de mort intercurrente. En dehors donc de ces faits, il ne peut être permis de parler que de stabilisation. Tout le problème revient à apprécier la part respective des deux facteurs suivants :

- 1° *L'influence du traitement opothérapique ;*
- 2° *Le degré d'évolution des lésions tuberculeuses causales.*

En effet, contrairement à ce qu'on eût pu penser au début de l'ère endocrinienne, le traitement opothérapique surrénal n'a pas eu les mêmes brillants résultats que celui des autres insuffisances glandulaires. Cela s'explique aisément par la nature tuberculeuse de la maladie. D'après les observations que nous avons rapportées, est-il possible de donner une préférence à une forme quelconque de l'opothérapie ? Nous ne le croyons pas. M. Bécclère, qui nous a apporté un de nos cas les plus remarquables, a obtenu son beau résultat avec des glandes fraîches qu'il se procurait à la Villette, toute proche de son hôpital, et qu'il donnait par ingestion.

Il continua d'ailleurs son traitement par des extraits glycerinés, des mêmes glandes, en injections intramusculaires... L'extrait total de surrénal, seul produit employé en France, a conservé également ses partisans : MM. Merklen et Gounelle ont guéri leur malade par l'usage de cette opothérapie surrénalienne classique. Notre malade également n'a jamais reçu que ces extraits totaux dont elle eut la patience de faire régulièrement usage pendant 5 ans. Le malade de l'Hôpital de Saint-Brieuc, dont nous avons parlé, réagissait merveilleusement aux injections classiques d'extraits totaux. A l'heure actuelle, le traitement classique tend à faire place aux extraits corticaux, méthode avec laquelle les auteurs américains ont obtenu de brillants succès, malgré un certains nombres d'échecs. Cependant cette méthode semble devoir prendre une place prépondérante grâce

à la rapidité avec laquelle les résultats sont obtenus ; en effet, il suffit parfois de 2 ou 3 injections, correspondant d'ailleurs à des doses énormes de cortex surrénal, pour assister à de quasi-résurrections... Il ne faut toutefois pas oublier que la vieille méthode classique de traitement par l'adrénaline est le plus souvent un heureux adjuvant de ces autres méthodes ; elle seule en effet a permis à MM. René Besnard et Thoyer de voir s'améliorer un symptôme qui n'avait pas cédé aux autres médications : l'hypotension artérielle. Dans notre observation personnelle, on remarquera qu'il n'a pas encore été fait de cortine, mais on doit essayer incessamment pour tenter d'améliorer si possible l'état de notre malade : en tout cas, on peut remarquer que ce cas a évolué comme ceux des auteurs américains, mais avec moins de rapidité.

Le second facteur, permettant d'espérer une guérison ou tout au moins la stabilisation est un facteur d'ordre général : le degré d'évolution de la tuberculose. On conçoit aisément combien ce facteur est difficile à apprécier, en dehors des cas faciles ; tel le fait de constater une intégrité pulmonaire, ou de voir, à l'examen radioscopique, une calcification des capsules surrénales. Aucun test ne peut être donné ; nous insistons cependant à nouveau sur le fait que le Vernes-résorcine de notre malade, absolument normal, indique que chez elle toute évolution tuberculeuse semble être éteinte.

Mais une dernière question se pose : comment expliquer certaines dissociations dans le complexe

symptomatique à la suite du traitement ? On n'a pas manqué en effet d'être frappé du fait, que dans la presque totalité de nos observations la mélanodermie persiste, alors que la tension artérielle se relève, que les signes gastro-intestinaux s'amendent, que l'asthénie disparaît. Certes, une telle constatation s'explique aisément si l'on admet que la mélanodermie reconnaît une origine sympathique. Ce serait alors la sclérose péri-capsulaire qui irriterait les ganglions ou les filets sympathiques juxta-surrénaux et entretiendrait par le fait la mélanodermie. La persistance de celle-ci ne serait donc pas exclusive d'une guérison au moins anatomique. Ce n'est pas le lieu ici de rapporter les différentes preuves anatomiques qui militent en faveur du rôle du sympathique dans la pigmentation (lésion du semi-lunaire dans un cas de Lanceraux, sclérose du semi-lunaire droit et du splanchnique, avec atrophie de la surrénale correspondante dans un cas de Laignel-Lavastine). De même, les travaux de Milne-Edwards et de Paul Bert, sur la coloration du caméléon, ceux de Vulpian sur la coloration de la grenouille, montrent le rôle du sympathique dans les colorations de la peau ; mais il faut bien avouer que ces modifications brusques de la pigmentation ne sont nullement comparables à la mélanodermie progressivement extensive, et le plus souvent indélébile du syndrome d'Addison. Il faut remarquer avec Sézary, que les seules pigmentations, dont l'origine sympathique ait fait ses preuves, sont les pigmentations du zona.

Au contraire, pour les partisans de la théorie glandulaire, la persistance de la pigmentation, alors que les autres signes s'améliorent, ne manque pas de poser un problème pathogénique délicat. Il nous semble que l'attitude la plus logique consiste à admettre qu'il existe une dissociation dans les différentes perturbations fonctionnelles de la glande. Les travaux de M. Loeper ont établi que le pigment de la maladie bronzée est un pigment différent chimiquement du pigment normal de la peau : il ne contient pas de fer. « Il n'est pas douteux que le soufre est un élément constitutif important de ce pigment » (Loeper). Ce serait donc alors les fonctions thiopeux et thioxydante de la glande qui resteraient insuffisantes, alors que les fonctions angiotoniques, cardiotoniques, myotoniques et antitoxiques redeviendraient normales ; de telles dissociations fonctionnelles, la pathologie glandulaire offre de nombreux exemples dont le plus typique reste peut-être la persistance, dans la maladie de Basedow, de l'exophtalmie, après guérison des autres signes d'hyperthyroïdie. Ce que l'on a appris de la « cortine », venue après les extraits surrénaux ordinaires, nous permet d'espérer que la fabrication d'extraits plus raffinés ou plus complexes permettra un jour prochain de redonner aux surrénales insuffisantes l'intégrité de leurs fonctions, y compris la fonction de pigmento-régulation.

CHAPITRE VII

Conclusion.

Il convient maintenant d'extraire de cette brève étude, quelques considérations schématiques, qui essayeront de résumer ce que l'on peut en retenir. Ce sera la conclusion de notre modeste travail.

1^o Une série d'observations récentes montre la fréquence accrue des formes prolongées de maladie d'Addison.

2^o Cette prolongation d'évolution dépend incontestablement du traitement mis en œuvre, mais elle n'est pas spécifique du mode de thérapie employé, puisque aussi bien les glandes fraîches, l'extrait total, l'extrait cortical donnent les mêmes résultats heureux.

3^o A propos de ces formes prolongées, on ne peut pas parler de guérison, car les seuls tests qui permettent de l'affirmer sont, d'une part la très longue survie, d'autre part la constatation anatomique de la cicatrisation des lésions surrénales. Il faut donc plutôt parler de stabilisation.

4^o Cette réserve est d'autant plus justifiée que persiste presque toujours la pigmentation.

5° On peut toutefois fonder un pronostic favorable en présence des caractères suivants :

Début par mélanodermie ;
Absence de grosse hypotension ;
Hypercholestérinémie ;
Absence d'hypoglycémie ;
Intégrité du poumon ;
Réaction de Vernes-résorcine faible.

6° Cette persistance de la mélanodermie dépend, selon nous, moins d'une altération sympathique dont la preuve n'est pas faite, que d'un trouble de la fonction pigmento-régulatrice de la surrénale. Une telle dissociation fonctionnelle, sous l'influence du traitement opothérapique est, à tout prendre, un fait assez banal en endocrinologie.

Vu : le Président de la thèse,
M. LOEPER.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABÉLONS et LANGLOIS, 1891. — Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la grenouille. *Comptes Rendus de la Société biologique*, 28 nov., p. 792-798.
2. ACHARD. — Maladie d'Addison. *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, 26 juin 1934.
3. ADDISON (Thomas), 1855. — On the constitutional and local effects of disease of the supra renal capsules. In « Trousseau, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris », t. III, 1873 (Paris, Baillière et fils).
4. BÉCLÈRE. — Opothérapie surrénale. Présentation d'un malade guéri depuis 3 ans. *Bulletins et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 janvier 1898. p. 171.
5. — *Ibidem*, 2 juillet 1934, p. 1072.
6. — Opothérapie dans la maladie d'Addison. *Presse médicale*, 1907.
7. BESNARD (René) et THOYER. — Maladie d'Addison considérablement améliorée par des injections d'extrait surrénal. Action comparée des extraits corticaux et des extraits médullaires. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 2 juillet 1934, p. 1069.
8. BROWN-SÉQUARD, 1856. — Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. *Archives générales de Médecine*.
9. CARNOT. — Maladie d'Addison et Hormone cortico-surrénale. Clinique de l'Hôtel-Dieu de Paris in *An-*

nales de *Thérapie biologique*, 15 février et 15 mars 1933.

10. COELHO. — Le cœur dans la maladie d'Addison. Etude électro-cardiographique. *Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*.
11. DELAGOANÈRE et MASSON. — *Paris médical*, 1923.
12. DIEULAFOY. — Maladie d'Addison sans teinte bronzée. Formes frustes. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, 1897-1898.
13. FERNBACH-DEKKER. — Hypoglycémie insulinique dans la maladie d'Addison. *Klinische Wochenschrift*, t. X, 19 sept. 1931, p. 1755-1757.
14. FAURE-BEAULIEU, LYON-CAEN et BRUNET. — Maladie d'Addison a symptomatologie fruste et à évolution prolongée : utilité du diagnostic radiologique. *Presse médicale*, n° 23, 21 mars 1934, p. 453.
15. GREENE et ROWNTREEN, 1932. — Etude du métabolisme dans la maladie d'Addison. Effet du traitement par l'hormone corticale. *The american journal of the medical sciences*, janvier 1932.
16. GRUNWALD. — Maladie d'Addison sans lésion des capsules surrénales. Thèse de Paris, 1932.
17. HARROP, WEINSTEIN et MARLOW. — Traitement de la maladie d'Addison par l'hormone cortico-surrénale de Swingle et Pfiffner. *The journal of the american medical association*, n° 18, 30 avril 1932, p. 1525.
18. HARROP, PFIFFNER, WEINSTEIN and SWINGLE, 1932. — A biological method of essay of adrenal cortical Hormone. *Proc. soc. exper. biol. and med.*, janvier, p. 449.
19. HARTMANN, CLAYTON, GREEN. — Further expérience, with cortine therapy. *Journal of the american medical association*, 29 octobre 1932, p. 1478.
20. HARTMANN, THORN, LOCKIE, GREENE, BOWEN. — Treatment of Addison's disease with an extract of the

- supra renal cortex. *Journal of the american medical association*, 5 mars 1932, p. 788.
21. HARVIER. — Traité de Pathologie médicale et thérapeutique appliquée publié sous la direction de Sergeant, Ribadeau-Dumas et Babonneix. Article : « Insuffisance surrénale ».
 22. HIRTZ et R. DEBRÉ. — Addisonien observé en 1902 considéré comme guéri : retrouvé en 1913 ; mort d'un cancer gastrique, autopsie. *Bul. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 26 juin 1914, p. 1192.
 23. JACCOUD. — Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratique, 1866, t. V, Article : « Bronzée » (maladie).
 24. JOSUÉ. — Maladie de l'appareil circul. Paris-Baillière, 1914.
 25. LAPORTE (A.). — Quelques données récentes sur la pathologie médicale des capsules surrénales. *Annales de Thérapie biologique*, n° 4, 15 janvier 1935, p. 289.
 26. LAROCHE (Guy). — Capsules surrénales et cholestérine. *Revue française d'Endocrinologie*, t. I, n° 3, juillet 1923, p. 185 à 209.
 27. LEGRAND et LEGILLON. — Maladie d'Addison sans hypotension. *Revue française d'Endocrinologie*, avril 1930, p. 139-145.
 28. LOEPER, DECOURT, GARCIN, 1926. — Fonction soufrée de la surrénale. *Presse médicale*, n° 77, p. 1209.
 29. LOEPER, LESURE, TONNET, 1926. — Soufre et pigment surrénal. Compte rendu de la Société de Biologie, 26 mars 1926.
 30. LOEPER, OLIVIER, DECOURT. — La mélanodermie surrénale et les variations du Soufre sanguin. *Bull. et Mém. de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 19 février 1926, p. 283.
 31. LOEPER et OPPENHEIM, 1906. — Manuel des maladies

des reins et des capsules surrénales sous la direction de Debove, Achard et Castaigne. Masson, éd., p. 679-720.

32. MARANON. — Note sur la cholestérinémie dans la maladie d'Addison. *Bull. de la Société espagnole de Biologie*, fasc. 8, octobre 1923.
33. MERKLEN et GOUNELLE. — Un cas de guérison de la maladie bronzée d'Addison, après usage de l'opothérapie surrénale classique. *Bulletins et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, n° 1, 21 janvier 1935, p. 29.
34. POUMAILLOUX (M.). — Cortex surrénal et maladie d'Addison. Quelques travaux récents. *Gazette médicale des Hôpitaux*, n° 9, 30 janvier 1932.
35. RAMOND (L.). — Maladie d'Addison. *Presse médicale*, n° 75, 19 sept. 1931, p. 1383.
36. — Leçon clinique sur la maladie d'Addison. Paris, 1926, 4^e série, p. 100 à 126.
37. RIPPERT (Hanna). — Du traitement de la maladie d'Addison, par l'extrait cortico-surrénal. *Thèse de Paris*, 1933.
38. ROGGOFF, 1929. — Les fonctions de la surrénale. *Endocrinology*, p. 256.
39. ROGOFF, 1932. — Maladie d'Addison. Nouvelle note sur le traitement par « l'interrénalin ». *J. of the american medical association*, 15 oct. 1932, n° 16, t. XCIX, p. 1309.
40. ROWNTREE, 1925. — Etude sur la maladie d'Addison. *Journal of the american medical association*, 31 janvier, p. 327.
41. SERGENT (E.) et BERNARD (L.). — Insuffisance surrénale Paris, Masson, édit., 1903.
42. SERGENT. — Insuffisance surrénale. *Presse médicale*, 12 mai 1923, p. 429-433.

43. SÉZARY. — Pathogénie et Séméiologie des mélanodermies du type addisonnien. *Presse médicale*, 9 avril 1921, p. 281.
 44. SWINGLE et PFIFFNER. — Adrenal cortex hormone. *Médecine*, déc. 1932, p. 371-433.
 45. THOMPSON RUSSEL. — Un cas de maladie d'Addison traité avec succès par un extrait de corticale surrénale. In *Presse médicale*, n° 70, 31 août 1932.
 46. THOMPSON et WHITEHEAD. — Clinical results from use of adreno-cortical extract, by method of Swingle and Pfiffner. *Endocrinology*, nov-déc. 1931, p. 495 à 507.
 47. TROUSSEAU. — Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu de Paris, t. III, 1873.
 48. VEDEL-VIDAL et CHAPTAL. — Deux cas de maladie d'Addison, sans hypotension et d'évolution prolongée. *Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, 10 février 1928.
-

